

Bakterije z odpornostjo proti antibiotikom v okolju

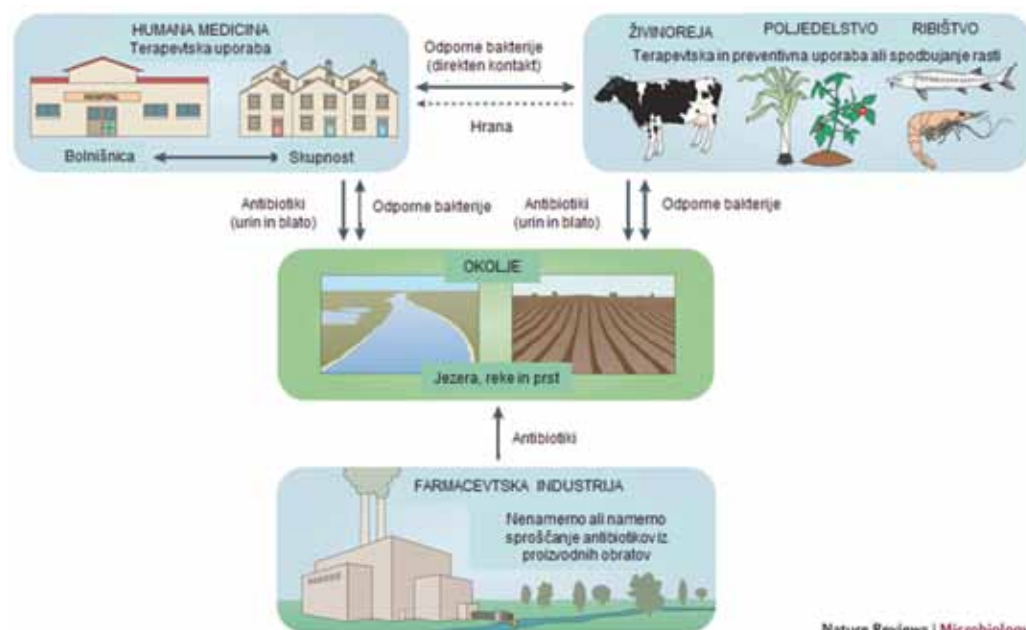
Urška Rozman, Jelka Helena Reberšek Gorišek, Sonja Šostar Turk

Od prvega primera odpornosti bakterij proti antibiotikom leta 1947 sta se pogostost in obseg okužb, ki jih povzročijo proti antibiotikom odporni mikroorganizmi, znatno povečala v Združenih državah Amerike, Evropi in državah v razvoju. Odpornost mikroorganizmov proti antibiotikom je velik svetovni zdravstveni problem, ki ga lahko pripišemo kombinaciji naravne odpornosti mikroorganizmov, selektivnega pritiska zaradi pogoste rabe antibiotikov, prenosa odpornih bakterij in prenosa genov za odpor-

nost med bakterijami. Predvsem pretirana in večkrat neustrezna uporaba antibiotikov spodbuja pojavljanje večkratno odpornih mikroorganizmov v bolnišničnem okolju na področju humane medicine ter v naravnem okolju na področjih kmetijstva, živinoreje in ribištva.

Večkratno odporne bakterije v bolnišnici kot tudi zunaj nje (v domačem okolju) povzročajo precejšnjo skrb zdravnikom in pomenijo velik izziv za farmacevtsko industrijo, saj

Poti razširjanja ter kroženja antibiotikov in bakterij, odpornih proti antibiotikom, med različnimi okolji, kot so medicinsko okolje, kmetijske in vodne površine, farmacevtska industrija in širše družbeno okolje. Namerno ali nenamerno sproščanje antibiotikov v okolje ustvarja selekcijski pritisk za bakterije, kar vodi k izbiri in večji uspešnosti odpornih sevov, ki z razširjanjem v različnih okoljih ustvarjajo razmere za razširjanje genov za odpornost proti antibiotikom po svetu (Dan I. Andersson in Diarmaid Hughes @ Nature Reviews Microbiology).



so glavni vzrok za neuspeh pri zdravljenju in preprečevanju nalezljivih bolezni. Da bi se lahko soočili s tem naraščajočim problemom, je treba razumeti ekologijo odpornosti bakterij proti antibiotikom, skupaj z njihovim izvorom in širjenjem.

Antibiotiki in odporne bakterije

Nekatere bakterije so naravno odporne proti antibiotikom, kar je posledica njihovih fizioloških ali biokemijskih lastnosti. Bakterije pa lahko odpornost proti antibiotikom pridobijo tudi z mutacijo ali prenosom genske informacije, ki nosi zapis za odpornost. Bakterijski sev, ki je odporen proti antibiotikom, se od občutljivih (neodpornih) sevov po navadi razlikuje po zmožnosti tvorbe specifičnih proteinov (enostavnih beljakovin), ki lahko deaktivirajo zdravilno učinkovino ali kako drugače preprečijo njen škodljiv vpliv na bakterijo. Tvorba takšnega specifičnega proteina je odvisna od gena z informacijo za odpornost. Odporni bakterijski sev ima veliko prednost pred ostalimi. Občutljivi sevi v prisotnosti protimikrobne učinkovine namreč ne preživijo, medtem ko se odporni sevi razširijo v vse ekološke niše. Antibiotiki so ključnega pomena pri spodbujanju in prenosu odpornosti med bakterijami. Glavni viri onesnaženja z antibiotiki v okolju so bolnišnični odpadki in odpadne vode, čistilne naprave ter neprimerno odložena zdravila, ki jih uporabljajo v veterinarstvu in poljedelstvu. Med zdravljenjem izpostavljenost bakterijskih patogenov visokim koncentracijam antibiotikov v daljšem časovnem obdobju ustvarja močan selekcijski pritisk, kar vodi k njihovi večji odpornosti. Po drugi strani pa lahko antibiotiki v subinhibitornih koncentracijah (koncentracijah, ki bakterij ne uničijo oziroma ubijejo, lahko pa spremenijo njihove fizikalno-kemijske lastnosti in lahko motijo delovanje in funkcijo bakterijskih celic) olajšajo proces razvoja odpornosti proti antibiotikom. Nepravilni izbor antibiotika, nizki odmerki, dolgotrajna, nepotrebna in široka uporaba

predvsem klinično pomembnih antibiotikov (kinolonov, cefalosporinov, karbapenemov) pospešujejo nastanek odpornih bakterij. Bolnišnice, kmetije in kanalizacijski sistemi so tako okolja z idealnimi razmerami za pogost prenos odpornosti. Posebej problematične so države z neustreznimi predpisi glede nadzora in pretirane uporabe antibiotikov (na primer tiste v Jugovzhodni Aziji). Čeprav je problematika odpornosti proti antibiotikom vključena v obsežne raziskave klinično pomembnih človeških patogenov, so bili okoljski rezervoarji odpornosti proti antibiotikom in njihov prispevek k odpornosti v bolnišničnih okoljih upoštevani le v zadnjem desetletju. Zaradi potencialne nevarnosti sta v zadnjih dveh desetletjih pojavljanje antibiotikov v vodah in nadaljnji razvoj odpornosti mikroorganizmov postala pomembno družbeno in znanstveno vprašanje.

Pridobljena odpornost proti antibiotikom in horizontalni prenos genov

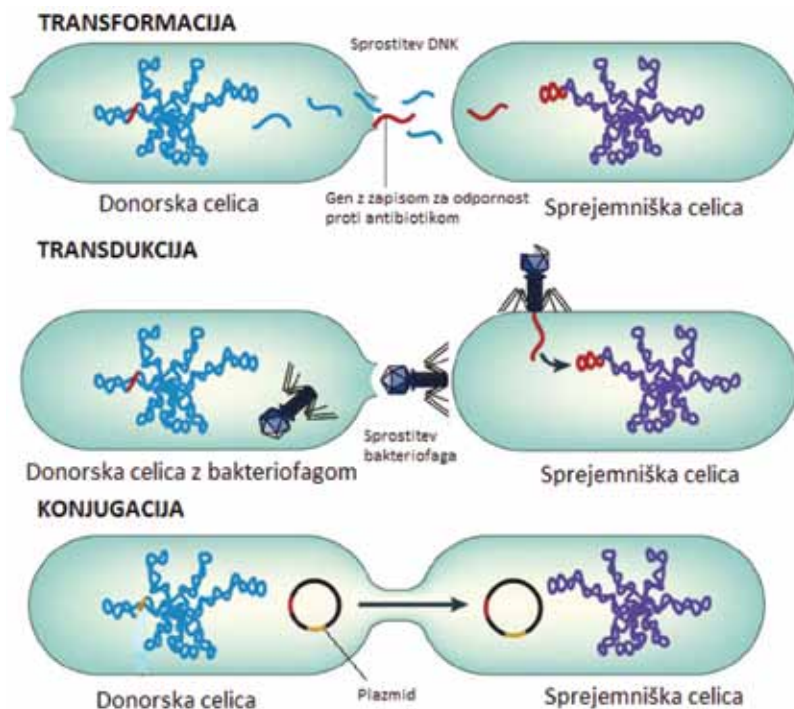
Znanje o tem, kako bakterije pridobijo odpornost proti antibiotikom, kako se odporni sevi in geni za odpornost razširjajo v naravi in kakšen pomen ima vse to za ljudi in naravo, je še daleč od popolnosti. Odpornost proti antibiotikom se ne prenaša le med bakterijami iste populacije, ampak tudi med bakterijskimi rodovi. Mikroorganizmi imajo široko mrežo mehanizmov, s katerimi se lahko izogone učinkom protimikrobnih učinkovin. Najpogostejši mehanizmi bakterijske odpornosti so povečana tvorba encimov, ki razgrajujejo protimikrobno zdravilo, spremembe presnovnih poti, ki jih povzročajo protimikrobno zdravilo, sprememba tarčnih beljakovin, na katere se protimikrobno zdravilo veže (na primer penicilin), ali sprememba drugih tarčnih mest na celični steni, spremenjena tarčna mesta zaradi mutacije DNA-giraze (encima, ki je tarča za delovanje protibakterijskih učinkovin), zmanjšanje prepustnosti celične stene, povečanje aktivnosti črpalk, ki odstranjujejo zdravilo iz celice, in sprememba tarčnega mesta za

antibiotike na ribosomih. Pridobljena odpornost proti antibiotikom tako nastane zaradi mutacij v bakterijskem genomu ali kot posledica vključitve genske informacije, ki nosi zapis za odpornost. Prenos ali prehajanje genskega materiala med bakterijami – natančneje povedano: horizontalni prenos genov, lociranih na različnih vrstah mobilnih elementov DNA - se v evlucijski zgodovini bakterij loči predvsem po dveh ključnih dejavnikih: časovnem obdobju in moči selekcijskega pritiska. Kar se je zgodilo v času razvoja bakterij in drugih mikroorganizmov v nekaj milijardah let, se ne more primerjati s pojavom razvoja odpornosti proti antibiotikom in prenosom odpornosti, kar se je pojavilo v zadnjem stoletju. Sodobni selekcijski pritisk gre v glavnem v smeri preživetja v neugodnem okolju in ne v smeri razvoja lastnosti, ki zagotavljajo dobro pripravljenost in prilagojenost v počasi

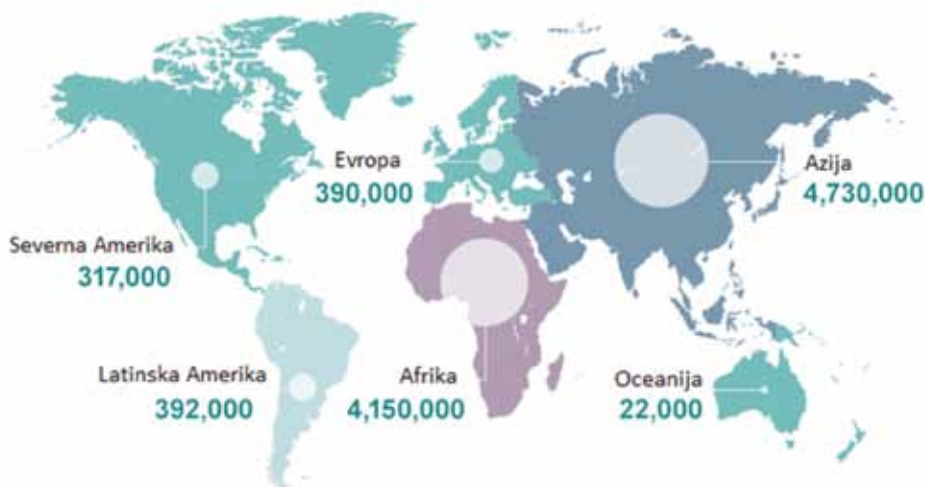
razvijajoči se populaciji. Ti stari mehanizmi genske rekombinacije za prenos genov pri bakterijah so se prilagodili okolju, v katerem se nahajajo antibiotiki, vzrok za to pa je neustrezna raba antibiotikov v humani medicini, kmetijstvu, ribištvu in živinoreji. Prenos genov pri bakterijah poteka po treh mehanizmih: transformaciji, ki pomeni prevzem in vključitev proste DNA; transdukciji, kjer se DNA prenaša s pomočjo bakteriofagov (virusov), ki delujejo kot sredstvo za prenos in vključitev v sprejemno celico; konjugaciji, za katero je potreben celični stik. Geni z zapisom za odpornost proti antibiotikom so pogosto vključeni v plazmide, ki se lahko prenašajo neodvisno od bakterijske DNA.

Trenutno stanje na področju odpornih bakterij

Odpornost proti antibiotikom je pomemben javnozdravstveni problem po vsem svetu.



TRANSFORMACIJA: sprostitvev DNA pri razpadu celice in prevzem proste DNA v drugo celico; **TRANSDUKCIJA:** prenos DNA z bakteriofagi (virusi), ki delujejo kot sredstvo za prenos in vključitev v sprejemno celico; **KONJUGACIJA:** ob neposrednem stiku med dvema bakterijama se DNA prenese preko organela, imenovanega spolni pilus (E. Yoko Furuya in Franklin D. Lowy @ Nature Reviews Microbiology).



Predvideno letno število smrtnih primerov zaradi mikrobne odpornosti proti antibiotikom v primeru neukrepanja do leta 2050. V Evropi in Združenih državah Amerike zaradi mikrobne odpornosti proti antibiotikom umre najmanj 50.000 ljudi. Brez reševanja te problematike se lahko številka do leta 2050 poveča kar za desetkrat (Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014).

V Evropi obstajajo precejšnje zemljepisne razlike v deležu odpornosti proti različnim skupinam antibiotikov. Delež odpornih bakterij proti antibiotikom je v severnih evropskih državah nizek, medtem ko je njihov delež v državah južne in srednje Evrope zaskrbljujoč. Po podatkih Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) in Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (European Centre for Disease Prevention and Control) v Evropi zaradi okužb z bakterijami, odpornimi proti antibiotikom, letno umre 25.000 bolnikov. Približno dve tretjini teh smrti je posledica okužb z Gram negativnimi bakterijami. Neposredni in posredni stroški, nastali zaradi teh okužb, so ocenjeni na približno 1,5 milijarde evrov letno.

Rezultati, ki jih je zbrala Evropska mreža sledenja odpornosti bakterij proti antibiotikom (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)) v 30 evropskih državah v letu 2013, in rezultati iz analiz trenda podatkov, ki jih je zbral Evropski sistem sledenja odpornosti bakterij

proti antibiotikom (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) v obdobju od leta 2009 do 2012, opozarjajo na tri velike probleme. Prvič, narašča odpornost proti antibiotikom in število pozitivnih bakterijskih izolatov z laktamazami beta z razširjenim spektrom delovanja (angleško: **extended spectrum beta-lactamase, ESBL**). Poleg tega je večina izolatov bakterij *Escherichia coli* in *Klebsiella pneumoniae* odpornih proti vsaj enemu antibiotiku. Drugič, tudi odstotek odpornosti proti karbapenemskim antibiotikom pri bakteriji *Klebsiella pneumoniae* z leti narašča. Odpornost proti karbapenemskim antibiotikom se pogosto pojavlja v kombinaciji z odpornostjo proti drugim skupinam antibiotikov in je pogosta tudi pri bakterijah *Pseudomonas aeruginosa* in bakterijah iz rodu *Acinetobacter* spp. Tretji problem je bakterija *Staphylococcus aureus*, ki je odporna proti antibiotiku meticilin (angleško **methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA**); ta ostaja prednostni problem javnega zdravstva, njena pojavnost pa je v 7 od 30 držav še vedno 25-odstotna.

Odstotek odpornosti



■ Liechtensten
 ■ Luxembourg
 ■ Malta

(© ECDC/Univ/TSE)



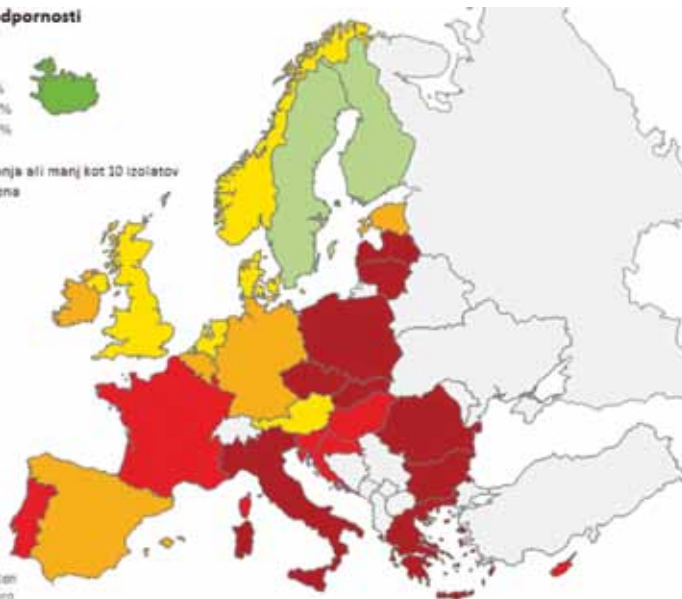
Delež izolatov bakterije Escherichia coli, odpornih proti antibiotiku aminopenicilinu, v državah Evropske unije v letu 2014 (Evropski center za preprečevanje in nadzor bolezni - European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC, 2005–2016).

Odstotek odpornosti



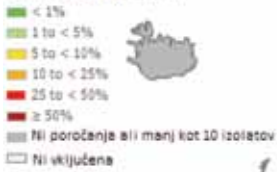
■ Liechtensten
 ■ Luxembourg
 ■ Malta

(© ECDC/Univ/TSE)



Delež izolatov bakterije Klebsiella pneumoniae, odpornih proti cefalosporinom tretje generacije, v državah Evropske unije v letu 2014 (Evropski center za preprečevanje in nadzor bolezni - European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC, 2005–2016).

Odstotek odpornosti



Liechtensten
 Luxembourg
 Malta



Delež izolatov bakterije *Klebsiella pneumoniae*, odporni proti karbapenemskim antibiotikom, v državah Evropske unije v letu 2014 (Evropski center za preprečevanje in nadzor bolezni - European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC, 2005–2016).

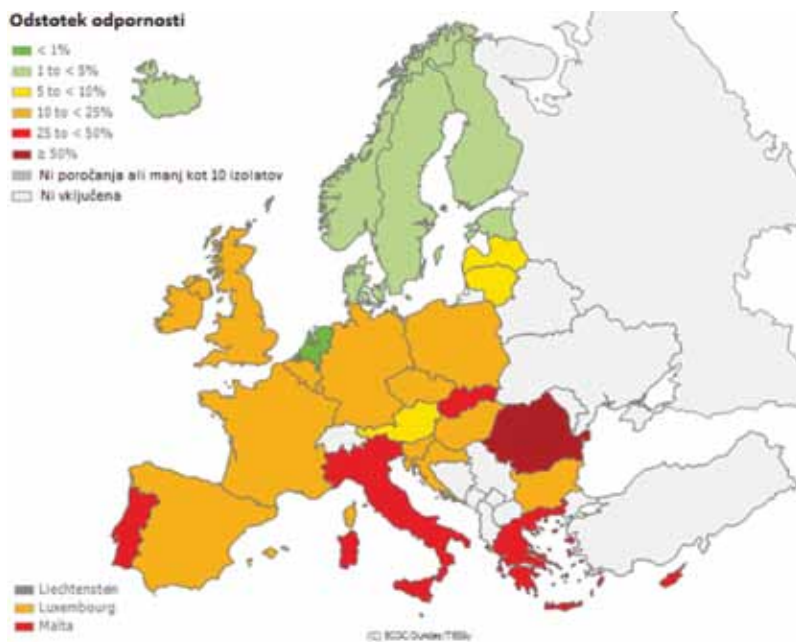
Odstotek odpornosti



Liechtensten
 Luxembourg
 Malta



Delež izolatov bakterije *Pseudomonas aeruginosa*, odporni proti karbapenemskim antibiotikom, v državah Evropske unije v letu 2014 (Evropski center za preprečevanje in nadzor bolezni - European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC, 2005–2016).



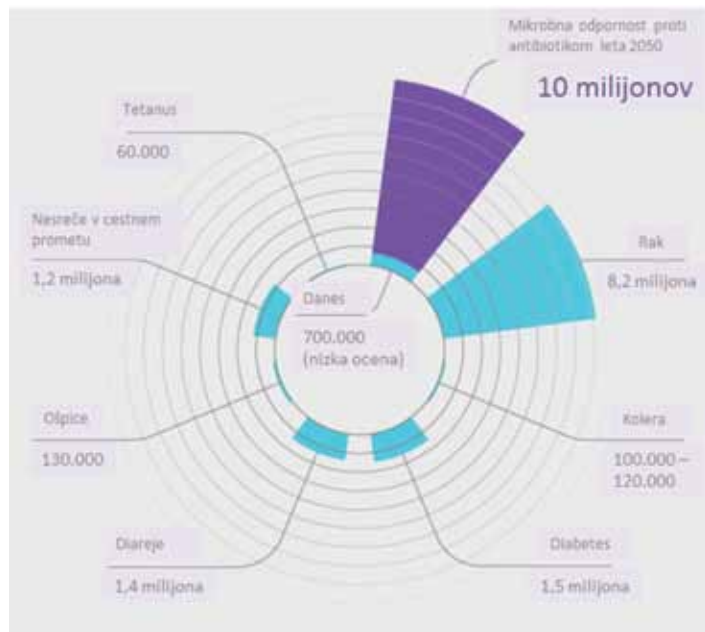
Delež izolatov bakterije Staphylococcus aureus, odpornih proti antibiotiku meticilin, v državah Evropske unije v letu 2014 (Evropski center za preprečevanje in nadzor bolezni - European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC, 2005–2016).

V Združenih državah Amerike mikroorganizmi, ki so odporni proti vsaj eni skupini antibiotikov, povzročijo 70 odstotkov vseh bolnišničnih okužb. O nevarnostih odpornosti proti antibiotikom v Združenih državah Amerike poročajo ameriški Centri za nadzor bolezni in preventivo (Centers for Disease Control and Prevention). Glede na stopnjo nevarnosti razvrščajo bakterije v tri kategorije: urgentno, resno in zaskrbljujoče. Mikroorganizmi s stopnjo nevarnosti »urgentno« (nujno, neodložljivo) predstavljajo takojšna nevarnost za javno zdravje in zahtevajo takojšni odziv. Sem sodijo bakterija *Clostridium difficile*, bakterije iz družine Enterobacteriaceae z odpornostjo proti karbapenemskim antibiotikom in *Neisseria gonorrhoeae*. V skupino mikroorganizmov s stopnjo nevarnosti »resno«, ki zahtevajo hitre in trajnostne ukrepe, da se problem ne bo povečal in razširil, sodijo večkratno odporne bakterije iz rodu *Acinetobacter* spp., bakterija *Pseudomonas aeruginosa*, bakterije iz rodov *Campylobacter* spp. in *Shigella* spp., bakterije *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobac-*

terium tuberculosis in *Salmonella typhi*, glive iz rodu *Candida* spp., odporne proti flukonazolu, bakterije iz družine Enterobacteriaceae z betalaktamazami z razširjenim spektrom delovanja (ESBL), bakterije iz rodu *Enterococcus* spp., odporne proti vankomicinu (VRE), in bakterija *Staphylococcus aureus*, odporna proti meticilinu (MRSA). Bakterije, pri katerih je potreben skrben in natančen nadzor, so uvrščene v skupino s stopnjo nevarnosti »zaskrbljujoče«. To so bakterija *Staphylococcus aureus*, odporna proti vankomicinu (VRSA), bakterije iz rodu *Streptococcus* spp., odporne proti eritromicinu, in bakterije iz rodu *Streptococcus* spp., odporne proti klindamicinu.

Bakterije, odporne proti antibiotikom v okolju

Pokazalo se je, da imajo geni za odpornost proti antibiotikom okoljske izvore. Odlaganje in kopičenje antibiotikov v okolju namreč pospešujeta njihovo razširjanje. Gene za odpornost proti antibiotikom zato najdemo v skoraj vseh okoljih (v odplakah, površinskih vodah, oceanih, sedimentih in



Povprečno letno število smrtnih primerov zaradi mikrobne odpornosti proti antibiotikom v primerjavi z drugimi glavnimi vzroki smrti na svetu (Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014).

tleh, v prsti na Aljaski, globokih kopenskih plasteh, v ledenih jedrih na Grenlandiji in v vodah Antarktičnega oceana). Trenutno so obravnavani kot okoljsko onesnaževalo. Pot prenosa okoljskega gena do klinično odpornega gena ni znana, vendar pa se v nekaterih primerih očitno pojavlja. Zato so prepoznavanje izvorov genov za odpornost, njihovo razširjanje v okolju in vplivi človeških dejavnikov nanj ključnega pomena za oblikovanje strategij v boju zoper bakterijsko odpornost proti antibiotikom. Da bi se lahko soočili s tem naraščajočim problemom, moramo razumeti ekologijo odpornosti proti antibiotikom, vključno z izvorom, razvojem, izbiro in razširjanjem odpornosti proti antibiotikom. Prav tako ni dovolj podatkov, s pomočjo katerih bi lahko podali zaključke o tem, kako vnos odpornih bakterij vpliva na okolje. To je seveda posledica premajhnega nadzora odpadnih voda, od katerih se na svetu kar 80 odstotkov neprečiščenih izpusti v okolje. Prav tako ne nadzorujejo koncentracij bakterij, odpornih proti antibiotikom, na vstopu in izstopu iz komunalnih čistilnih naprav. Premajhen je tudi nadzor pitne vode, kljub temu, da se soočamo z izredno

velikimi demografskimi in gospodarskimi pritiski na vodne vire, podnebni spremembami, slabim upravljanjem z vodami in njihovim onesnaževanjem. Pozitivne spremembe prinaša predlog spremembe ustave za vpis neodtujljive pravice do vode, pri čemer se bo vzporedno vzpostavil neodvisni javni nadzor nad črpanjem pitne vode.

Zaključek

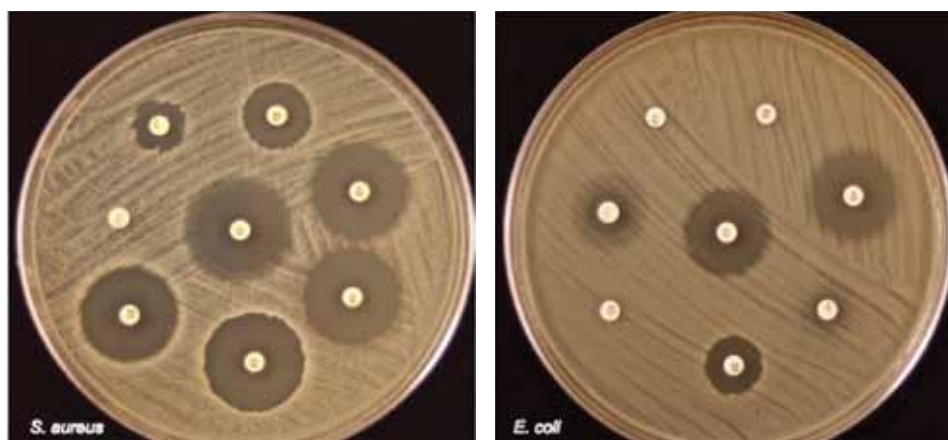
Teoretično je lahko le en in izjemno redek dogodek (transformacija) dovolj, da se sproži verižna reakcija z ekološkimi posledicami. Obstaja dovolj dokazov za domnevo, da je ena od največjih nevarnosti za javno zdravje obsežno razširjanje večkratno odpornih patogenov v okolju, povezanem z zdravstveno oskrbo (bolnišnice, negovalne bolnišnice, domovi starejših občanov), med prebivalstvom in širše. Hitre demografske spremembe (staranje prebivalstva in migracije), okoljske spremembe (onesnaženost okolja) in spremembe v kmetijstvu so prispevale k svetovni krizi zaradi odpornosti proti antibiotikom. Če se ta ne bo zmanjšala, bo postala eden od glavnih vzrokov smrti v prihodnjih desetletjih. Strategije za ublažitev

so že izdelane in za reševanje tega problema je potreben interdisciplinarni pristop, ki temelji na zdravstvenih, okoljskih in kmetijskih vidikih. Glede na povečanje znanja o okoljskih rezervoarjih za odpornost bi bilo zdaj možno pospešiti zgodnje opozarjanje na potencialne mehanizme za odpornost proti starim ali novim antibiotikom in se tako pripraviti na težave v kliničnem okolju. Mehanizmi odpornosti so v obsegu pandemije in ustvarjajo ogromno klinično in finančno breme za zdravje. Odpornost proti antibiotikom povečuje obolevnost in smrtnost ter vpliva na evolucijo patogenih bakterij. Povečan pojav večkratno odpornih bakterij in naraščajoča prisotnost prenosov odpornosti med organizmi lahko vodita k nastanku patogenih bakterij, za katere ne

poznamo nobenih učinkovitih antibiotikov. Naša dolžnost in dolžnost države so izobraževanje, ozaveščanje, obveščanje in dosledno izvajanje strateških ukrepov. Tako prispevamo k strategiji, ki bo v celoti izkoristila nova tehnološka spoznanja (na primer uporabo molekularne biologije). Če tega ne bomo dosledno izvajali, se bodo naši potomci »vrnili« v čase pred odkritjem antibiotikov. Določiti je treba tudi pogoje, ki podpirajo izbor in prenos genov za odpornost med različnimi vrstami. Glede na to, da je zdravljenje z antibiotiki naša najpomembnejša in v mnogih primerih edina metoda zdravljenja okužb, sklepamo, da so bolj podrobne raziskave ključnega pomena za našo prihodnjo sposobnost za boj proti okužbam.

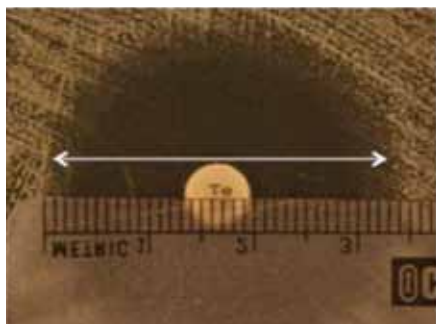
Dokazovanje bakterijske odpornosti proti antibiotikom

Najpogosteje uporabljena metoda za dokazovanje bakterijske odpornosti proti antibiotikom je test z uporabo antibiogramov, kjer določamo občutljivost določenega mikroorganizma za izbrani antibiotik. Ločimo dilucijski antibiogram, s katerim določamo najmanjšo količino antibiotika, ki je potrebna za zaustavitev razmnoževanja mikroorganizma, in difuzijski antibiogram, s katerim določamo, na katere antibiotike in v kolikšni meri je mikroorganizem občutljiv (imenovan tudi test Kirby-Bauer).



Razmaz bakterij *Staphylococcus aureus* (levo) in *Escherichia coli* (desno) na gojišču Mueller-Hinton, na katerega so namešeni diski z antibiotiki tetraciklin (30 mikrogramov), cefalotin (30 mikrogramov), eritromicin (15 mikrogramov), kloramfenikol (30 mikrogramov), vankomicin (30 mikrogramov), penicilin (10 mikrogramov), streptomycin (10 mikrogramov) in novobiocin (30 mikrogramov). Območje zaviranja (inhibicije) se izmeri v milimetrib (spodaj) in predstavlja območje okoli diska z antibiotikom, kjer se zaradi sproščanja antibiotika iz diska niso razrastle bakterijske kolonije (Tasha Sturm, Cabrillo College @ American Society for Microbiology).

Z razvojem molekularne biologije so se pojavile tudi tehnike dokazovanja prisotnosti genov, ki nosijo zapis za odpornost proti antibiotikom. Ena izmed najpogosteje uporabljenih metod je verižna reakcija s polimerazo (polymerase chain reaction - PCR), pri čemer izbrani odsek molekule DNA pomnožimo s pomočjo encima polimeraze, namnožene produkte pa lahko analiziramo.



Območje zaviranja (inhibicije) se izmeri v milimetrih in predstavlja območje okoli diska z antibiotikom, kjer se zaradi sproščanja antibiotika iz diska niso razrastle bakterijske kolonije (Tasba Sturm, Cabrillo College @ American Society for Microbiology).



Reakcija PCR poteka v natančnih termostatih (spodaj), v volumnih od 20 mikrolitrov do 100 mikrolitrov (zgoraj), kjer v ciklih pri različnih temperaturah potekajo različni procesi. Foto: Urška Rozman.

Slovarček:

Antibiotik. Kemična spojina, ki selektivno zavira rast bakterij ali povzroči njihov propad. Lahko so naravnega izvora (proizvajajo jih nekateri mikroorganizmi), novejši pa so tudi polysintetični oziroma večinoma sintetični.

Betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja.

Encimi, ki jih proizvajajo nekatere bakterije in so odgovorni za bakterijsko odpornost proti betalaktamskim antibiotikom.

Gen. Odsek DNA, ki nosi zapis za sintezo proteinov (beljakovin), s čimer vpliva na lastnosti organizma (na primer barvo oči) in je osnovna enota dedovanja. Celotni zbir genov v organizmu ali celici imenujemo genom.

Okoljski rezervoarji. Okoljski viri genov z zapisom za odpornost proti antibiotikom (komunalne čistilne naprave, voda, prst).

Plazmid. Krožna (lahko tudi linearna) dvovijajčna molekula DNA, sposobna samostojnega podvajanja, ki pogosto vsebuje gene z zapisom za odpornost proti antibiotikom.

Literatura:

Allen, H. K., Donato, J., Huimi Wang, H., Cloud-Hansen, K. A., Davies, J., Handelsman, J., 2010:

Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. Nature Reviews Microbiology, doi:10.1038/nrmicro2312.

Aminov, R. I., Mackie, R. I., 2007: *Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. FEMS Microbiology Letters*, 271: 147–161. doi:10.1111/j.1574-6968.2007.00757.x. PubMed: 17490428.

CDC – Centres for Disease Control and Prevention, 2013: *Antibiotic Resistance Threats in the United States. U.S. Department of Health and Human Services.*

Davies, J., Davies, D., 2010: *Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74 (3): 417–433.

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control, 2013: *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC.*

Harris, S. J., Cormican, M., Cummins, E., 2012:

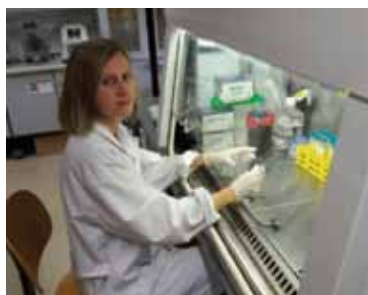
Antimicrobial Residues and Antimicrobial-Resistant Bacteria: Impact on the Microbial Environment and Risk to Human Health – A Review. Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal, 18 (4): 767–809.

Kümmerer, K., 2004: *Resistance in the environment. Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54: 311–320.

Levy, S. B., Marshall, B., 2004: *Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nature Medicine*, 10 (12) S: S122–S129.

Normark, B. H., Normark, S., 2002: *Evolution and spread of antibiotic resistance. Journal of Internal Medicine*, 252: 91–106.

O'Brien, T. F., 2002: *Emergence, Spread, and Environmental Effect of Antimicrobial Resistance: How Use of an Antimicrobial Anywhere Can Increase Resistance to Any Antimicrobial Anywhere Else. Clinical Infectious Diseases*, 34 (Suppl. 3): S78–84.



Asistentka dr. Urška Rozman, profesorica biologije in kemije, je leta 2010 magistrirala iz biologije in leta 2014 doktorirala iz ekoloških znanosti na Fakulteti za naravoslovje in matematiko Univerze v Mariboru. Zaposlena je kot asistentka za predmetno področje biologije na Fakulteti za zdravstvene vede iste univerze. Njeno raziskovalno delo je usmerjeno v preučevanje mikroorganizmov, ki povzročajo okužbe, in je povezano z zdravstvom oziroma zdravstveno oskrbo.



Višja predavateljica Jelka Helena Reberšek Gorišek, doktorica medicine, je infektologinja in članica Nacionalne komisije za smotno rabo antibiotikov pri Ministrstvu za zdravje Slovenije.



Redna profesorica dr. Sonja Šostar Turk je prodekanica za podiplomski študij na Fakulteti za zdravstvene vede Univerze v Mariboru in vodja raziskovalne skupine Interdisciplinarne raziskave v zdravstvu. Njeno raziskovalno delo je usmerjeno v okoljevarstveno inženirstvo, predvsem na področju čiščenja bolnišničnih odpadnih voda, ter v preučevanje okoljskih dejavnikov, ki vplivajo na zdravje ljudi.